

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
31. Dezember 2003 (31.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/000804 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 205/08**,
A61K 31/397, A61P 3/06

(DE). **HEUER, Hubert**; Am Sportfeld 74, 55270
Schwabenheim (DE). **SCHAEFER, Hans-Ludwig**; Stein-
gasse 7, 65239 Hochheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/005815

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Juni 2003 (04.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GF,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
102 27 506.8 19. Juni 2002 (19.06.2002) DE

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder**: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) **Erfinder**: JAEHNE, Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929
Frankfurt (DE). FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse
3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). FLOHR, Ste-
fanie; St. Galler Ring 142, CH-4054 Basel (CH).
LINDENSCHMIDT, Andreas; Brahmstr. 4, 65812
Bad Soden (DE). GLOMBIK, Heiner; Am Lotzen-
wald 42, 65719 Hofheim (DE). KRAMER, Werner;
Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim

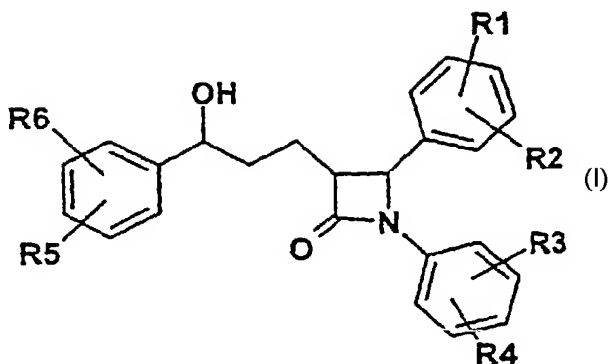
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title**: RING-SUBSTITUTED DIPHENYL AZETIDINONES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICA-
MENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS, AND USE THEREOF

(54) **Bezeichnung**: RINGSUBSTITUIERTE DIPHENYL AZETIDINONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE
VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) **Abstract**: Disclosed are ring-substituted diphenyl azetidi-
nones of formula I, a method for the production thereof, medica-
ments containing said compounds, and the use thereof for treat-
ing hyperlipidemia, arteriosclerosis, and hypercholesterolemia.

(57) **Zusammenfassung**: Ringsubstituierte Diphenylazeti-
dinone der Formel I, Verfahren zu deren Herstellung, diese
Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung
zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und
Hypercholesterinämie.

WO 2004/000804 A1

Beschreibung

Ringsubstituierte Diphenylazetidinone, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft ringsubstituierte Diphenylazetidinone, deren physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

10

Es sind bereits Diphenylazetidinone (wie z.B. Ezetimibe) sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. Drugs of the Future 2000, 25(7):679-685) und US 5,756,470].

15

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, sehr gering resorbierbar sind. Unter sehr gering resorbierbar wird eine intestinale Resorption kleiner 10%, bevorzugt kleiner oder gleich 5% verstanden.

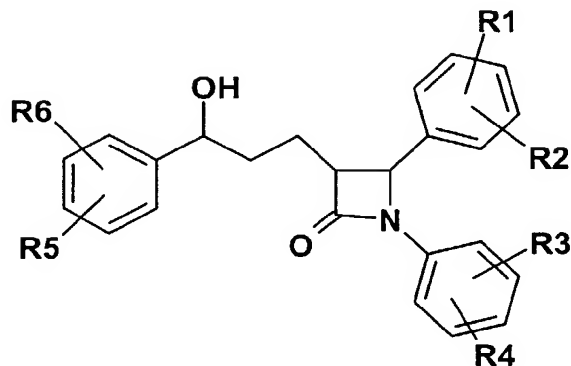
20

Die neuen Verbindungen sollen insbesondere eine geringere Resorption als Ezetimibe auf weisen.

Bei geringerer Resorption zeigen pharmazeutische Wirkstoffe in der Regel deutlich weniger Nebenwirkungen.

25

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



5 worin bedeuten

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₁-C₃₀)-Alkylen-
(LAG)_n, wobei n = 1 – 5 ist und wobei ein oder mehrere C-Atome
des Alkylenrests durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder
Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R7 substituierte (C₃-
10 C₁₀)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind
und ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch –S(O)_n-, mit
n = 0 – 2, –O-, –(C=O)-, –(C=S)-, –CH=CH-, –C≡C-, –N((C₁-C₆)-Alkyl)-,
–N(Phenyl), –N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)-, –N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH)-
15 oder –NH- ersetzt sein können;

H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,
CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-
Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten
20 ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein
können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-
Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-
(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der
25 Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

- 5 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 10 R7 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 15 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- 20 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 25 (LAG)_n Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminosucker; Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;
- 30 acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammonium-Rest, acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, -O-(SO₂)-OH; -(CH₂)₀₋₁₀-SO₃H; -(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH, -(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NH₂); -(CH₂)₀₋

$_{10}\text{-C(=NH)(NHOH)}$; $\text{-NR8-C(=NR9)(NR10R11)}$; wobei $n = 1 - 5$ ist und R8, R9, R10 und R11 unabhängig voneinander H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, Phenyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-Phenyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ sein können,

5 und wobei immer mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung $(\text{C}_1\text{-C}_{30})\text{-Alkylen-(LAG)}_n$, wobei $n = 1 - 5$ ist und ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R7 substituierte $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl-}$ oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind und ein oder mehrere C-Atome des
 10 Alkylenrests durch $\text{-S(O)}_n\text{-}$, mit $n = 0 - 2$, -O- , -(C=O)- , -(C=S)- , -CH=CH- , $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-}$, -N(Phenyl)- , $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-Phenyl})\text{-}$, $\text{-N(CO-(CH}_2\text{)}_{1-10}\text{-COOH)-}$ oder -NH- ersetzt sein können, besitzen muß;
 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 bis R6 die Bedeutung $(\text{C}_1\text{-C}_{30})\text{-Alkylen-(LAG)}_n$, wobei $n = 1 - 5$ ist und ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu vierfach mit R7 substituierte $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl-}$ oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind und ein oder mehrere C-
 20 Atome des Alkylenrests durch $\text{-S(O)}_n\text{-}$, mit $n = 0 - 2$, -O- , -(C=O)- , -(C=S)- , -CH=CH- , $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-}$, -N(Phenyl)- , $\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-Phenyl})\text{-}$, $\text{-N(CO-(CH}_2\text{)}_{1-10}\text{-COOH)-}$ oder -NH- ersetzt sein können.

25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung $(\text{C}_1\text{-C}_{30})\text{-Alkylen-(LAG)}$, worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu dreifach mit R7 substituierte $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl-}$ oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind und ein oder mehrere C-
 30 Atome des Alkylenrests durch $\text{-S(O)}_n\text{-}$, mit $n = 0 - 2$, -O- , -(C=O)- , $\text{-N(CH}_3\text{)-}$, -N(Phenyl)- , $\text{-N(CO-(CH}_2\text{)}_{1-10}\text{-COOH)-}$ oder -NH- ersetzt sein können,

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung $-(CH_2)_{0-1}-NH-(C=O)_{0-1}-(C_0-C_{25})$ -Alkylen- $(C=O)_{0-1}-N(R13)_{0-1}-(LAG)$ oder $-(CH_2)_{0-1}-(C=O)_{0-1}-NH-(C_0-C_{25})$ -Alkylen- $(C=O)_{0-1}-N(R13)_{0-1}-(LAG)$ hat; worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu dreifach mit R7 substituierte (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind und ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome, NH, N(CH₃) oder SO₂ ersetzt sein können und wobei R13 die Bedeutung H oder CH₃ haben kann.

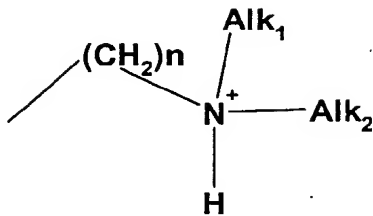
Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe LAG ein Monozuckerest, ein acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, eine Sulfonsäure oder eine Carbonsäure ist.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Unter einem Heteroarylrest wird ein Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyridazin-3-on-yl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, 1,2,4-Triazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Thienyl-, Furyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl- oder Isothiazolylrest verstanden.

Unter Heterocycloalkylresten werden (C_3-C_{10}) -Cycloalkylreste verstanden, bei denen wenigstens ein und bis zu drei Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch NR₈, O oder S(O)_n, wobei n = 0 – 2 ist, ersetzt ist. Beispiele sind der Azetidiny-, Pyrrolidiny-, Piperidiny-, Morpholinyl-, 1,4-Dioxanyl-, Tetrahydrofuryl-, Piperazinyl- oder Thiepanylrest.

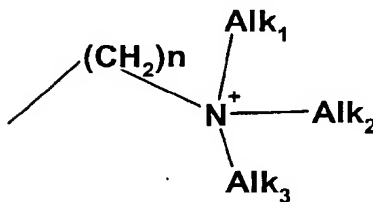
Unter einem acyclischen Trialkylammonium-Rest wird folgende Gruppe verstanden



worin $n = 0$ bis 10 sein kann und Alk_1 und Alk_2 unabhängig voneinander jeweils einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

5

Unter einem acyclischen Trialkylammoniumalkyl-Rest wird folgende Gruppe verstanden



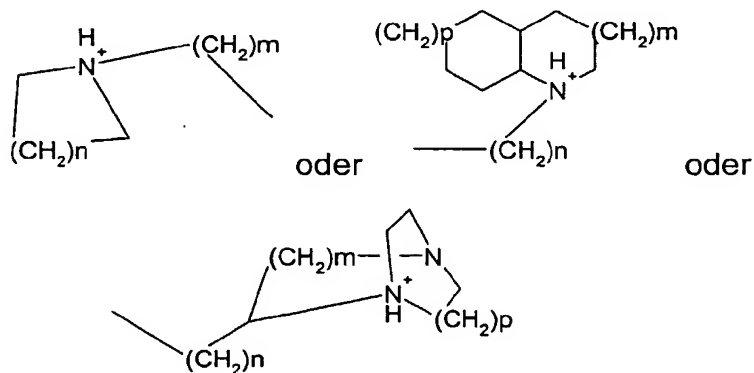
10

worin $n = 0$ bis 10 sein kann und Alk_1 , Alk_2 , Alk_3 unabhängig voneinander jeweils einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Unter einem mono- oder bi- oder tricyclischen Trialkylammonium-Rest werden

15

z.B. Reste wie

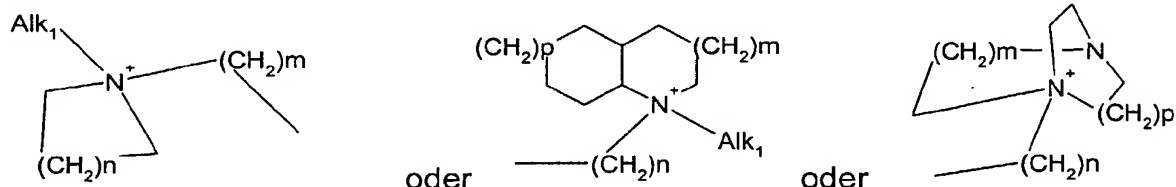


verstanden, wobei n , m und p unabhängig voneinander 0 – 10 sein kann und eine oder mehrere CH_2 -Gruppen unabhängig voneinander durch O, $\text{S}(\text{O})_n$, wobei

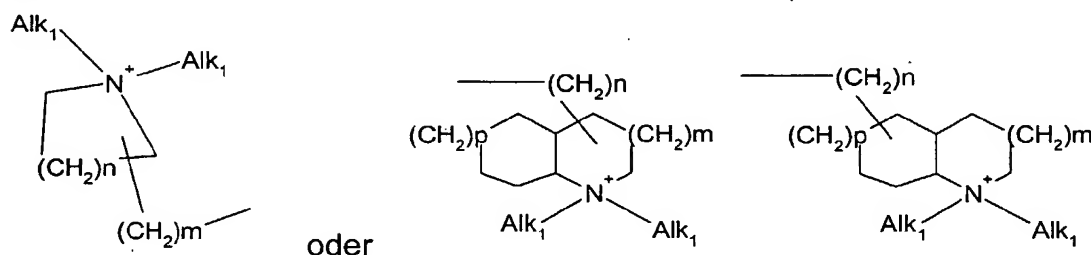
$n = 0 - 2$ sein kann, NH, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl, N-Phenyl oder N-CH₂-Phenyl ersetzt sein können.

Unter einem mono- oder bicyclischen Trialkylammoniumalkyl-Rest werden z.B.

5

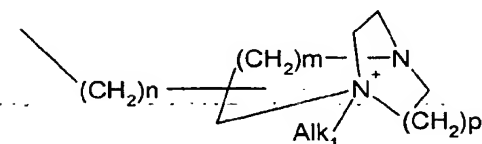


oder



10

oder



verstanden, wobei n , m und p unabhängig voneinander $0 - 10$ sein kann und

15

eine oder mehrere CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch O, S(O) _{n} , wobei $n = 0 - 2$ sein kann, NH, N-(C₁-C₁₀)-Alkyl, N-Phenyl oder N-CH₂-Phenyl ersetzt sein können und Alk₁ einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet.

20

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch

verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der

Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Diphenylazetidinon-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den

Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen

kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine
5 Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem
10 Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

15 Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose
20 und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere
25 zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

30 Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z.B. HMR 1453, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Bay 194789, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesolvam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I

in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Gliclazid, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-

methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion,
verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose,
5 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen
Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid,
Gliazid oder Repaglinid.

10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in
Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem
Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem
Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und
15 Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC-3- und MC-4-Agonisten,
Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-
20 Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MCH (Melanin-
konzentrierendes Hormon) Antagonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-
Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge
Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten,
Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-
25 Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-
Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-
Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder
Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

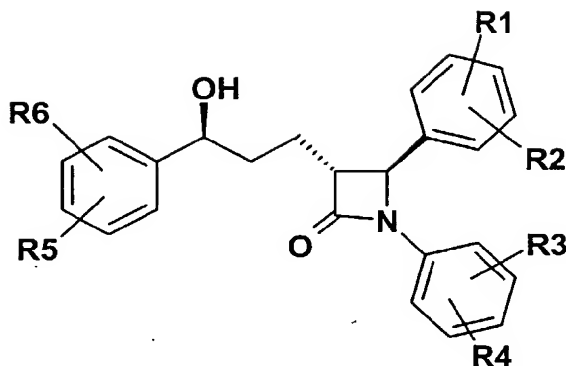
5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. Caromax[®] verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer
10 Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden. Die Kombination von Verbindungen der Formel I mit Caromax[®] zeichnet sich neben einer Wirkverbesserung, insbesondere in der LDL-Cholesterinsenkung, gegenüber
15 den Einzelwirkstoffen, auch durch Ihre verbesserte Verträglichkeit aus.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen
20 Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird:

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie
25 Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe
 5 angehören können; dazu gehören auch Aminosucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galaktonsäure, Mannonsäure, Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und
 10 Galaktarsäure.

Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der α - oder β -Form auftreten.
 15 Beispielhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z.B. die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

	Alanin	Glycin	Prolin
	Cystein	Histidin	Glutamin
	Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
5	Glutaminsäure	Lysin	Serin
	Phenylalanin	Leucin	Threonin
	Tryptophan	Methionin	Valin
	Tyrosin	Asparagin	
10			
	2-Aminoadipinsäure		2-Aminoisobuttersäure
	3-Aminoadipinsäure		3-Aminoisobuttersäure
	beta-Alanin		2-Aminopimelinsäure
	2-Aminobuttersäure		2,4-Diaminobuttersäure
15	4-Aminobuttersäure		Desmosin
	Piperidincarbonsäure		2,2-Diaminopimelinsäure
	6-Aminocaprinsäure		2,3-Diaminopropionsäure
	2-Aminoheptansäure		N-Ethylglycin
	2-(2-Thienyl)-glycin		3-(2-Thienyl)-alanin
20	Penicillamin		Sarkosin
	N-Ethylasparagin		N-Methylisoleucin
	Hydroxylysin		6-N-Methyllysin
	allo-Hydroxylysin		N-Methylvalin
	3-Hydroxyprolin		Norvalin
25	4-Hydroxyprolin		Norleucin
	Isodesmosin		Ornithin
	allo-Isoleucin		
	N-Methylglycin		

30

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965,

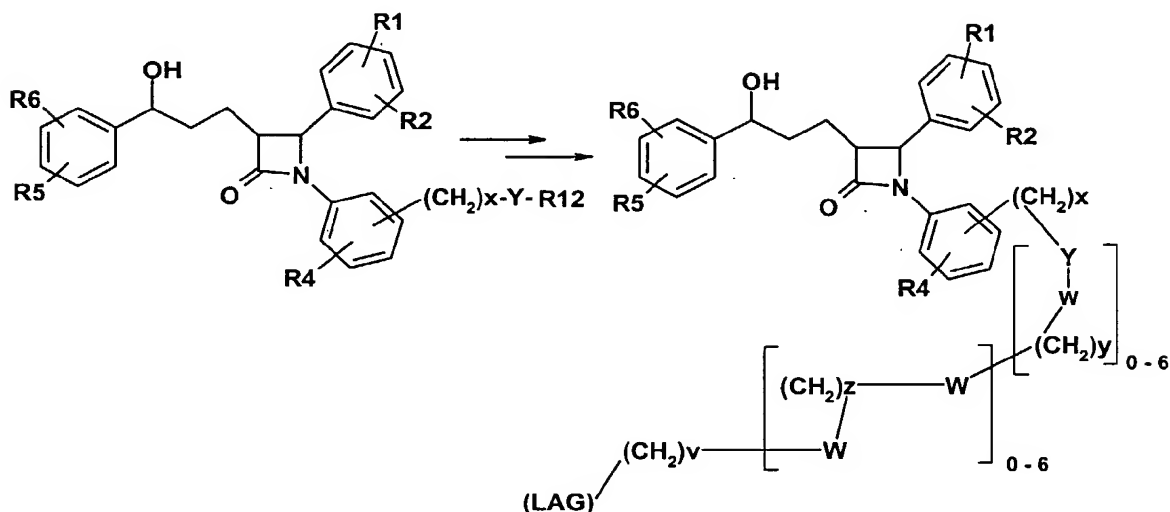
Seiten XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-alanin, Azagly-NH₂ für eine Verbindung der Formel NH₂-NH-CONH₂ und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

Unter Oligopeptid versteht man Peptide, die aus 2 bis 9 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

Geeignete Schutzgruppen (siehe z.B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:
Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(Obzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethyloxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl-(Trt)-Rest, der durch Säuren wie 3M Salzsäure abspaltbare t-Butylcarbamat (BOC-)Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Diphenylazetidinonderivaten der Formel I.



5

Y kann S, O, (C=O), (C=S), CH=CH, C≡C, N((C₁-C₆)-Alkyl), N(Phenyl), N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl), N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-COOH) oder NH bedeuten;

R12 kann H oder im Falle, dass Y = (C=O) oder (C=S) ist, OH bedeuten;

W kann, unabhängig von Y, bis zu dreifach substituierter Aryl- oder

10

Heteroarylrest oder bis zu vierfach substituierter (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl- oder

Heterocycloalkylrest oder -S(O)_n-, mit n = 0 – 2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-,

-C≡C-, -N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)-, -N(CO-(CH₂)₁₋₁₀-

COOH)- oder -NH- oder eine Bindung bedeuten;

v, x, y und z können unabhängig voneinander 0 bis 10 bedeuten.

15

Die Verknüpfung von -(CH₂)_x-Y-R12 in Verbindung II kann alternativ auch an einem der anderen beiden Phenylringen sein.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist z.B. dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der Formel II mit einem Alkylierungs- oder einem Acylierungsreagenz umsetzt, das bevorzugt in omega-Position eine weitere Funktionalität – evtl. in geschützter Form - trägt. Diese wird (nach Entschützung) zur Anknüpfung der (LAG) verwendet, beispielsweise unter Ausbildung von Ether-, Amin oder Amidbindungen.

20

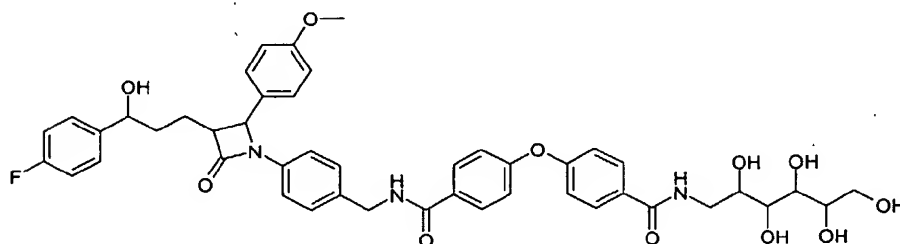
Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

5

Beispiel I

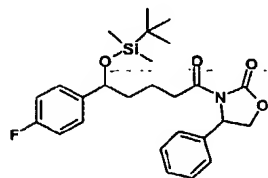
2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4-(4-{4-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-phenoxy)-benzoesäure (7):

10



a) 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (1):

15



27 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden mit 13,6 g Tert.-Butyl-Dimethylsilylchlorid und 10,2 g Imidazol in 36 ml Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei 60°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (1) mit dem Molekulargewicht 471,65 (C₂₆H₃₄FO₄Si); MS (ESI): 340.28 (MH⁺ -

25

$\text{HOSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

- 5 b) 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (2):

10 16,2 g 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on (1) werden in 350 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 19,8 ml Hünig Base und mit 10,14 g 4-[(4-Methoxy-phenylimino)-methyl]-benzonitril versetzt und auf -10°C gekühlt. Zur gekühlten Lösung fügt man 8,52 ml Trimethylsilyltriflat hinzu und rührt 30 min. bei -10°C . Die Lösung wird nun auf -30°C abgekühlt, und es werden 44 ml Titan-tetrachloridlösung zugegeben. Die

15 Lösungsmischung wird 2 h bei -30 bis 40°C gerührt. Danach lässt man die Lösung sich auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht die Reaktionslösung nacheinander mit 200 ml 2N Schwefelsäure, 300 ml 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und ges. Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 3/1 gereinigt. Man erhält

20 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (2) mit dem Molekulargewicht 707,93 ($\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{FN}_3\text{O}_5\text{Si}$); MS (ESI): 590.51 ($\text{MH}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2$).

- 25 c) 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy- phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (3):

30 13,2 g 4-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-1-(4-methoxy-phenyl)-2-(2-oxo- 4-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-pentylamino]-benzonitril (2) werden in 380 ml Methyl-tert.-Butylether gelöst, mit 18,6 ml N,O-Bis(trimethylsilyl)-acetamid und 1,86 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei

Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion fügt man 10 ml Essigsäure zu, engt die Reaktionsmischung im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel mit Toluol/Essigsäureethylester 50/1. Man erhält 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (3) mit dem Molekulargewicht 544,75 ($C_{32}H_{37}FN_2O_3Si$); MS (ESI): 545.56 ($M+H^+$).

d) 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril (4):

3.5 g 4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-(4-methoxy- phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzonitril (3) werden in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,74 ml Essigsäure und 8,03 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 4,82 ml der Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung nachgegeben und weitere 3 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt, und der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 2/1 gereinigt. Man erhält 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril (4) mit dem Molekulargewicht 430,48 ($C_{26}H_{23}FN_2O_3$); MS (ESI): 431.24 ($M+H^+$).

e) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on (5):

1,22 g 4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]- benzonitril (4) werden in 90 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konz. Ammoniaklösung und einem Überschuß Raney-Nickel versetzt und 8 h bei 60°C und einem Druck von 10 bar Wasserstoff gerührt. Die Reaktionsmischung kühlt über Nacht auf Raumtemperatur ab; anderntags wird vom Katalysator

abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak-Lösung 10/1/0.1 gereinigt. Man erhält 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (5) mit dem
5 Molekulargewicht 434,51 ($C_{26}H_{27}FN_2O_3$); MS (ESI): 418.2 ($MH^+ - NH_3$).

f) 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4,4'-Oxybisbenzoesäure (6):

10 0,52 g 4,4'-Oxybisbenzoesäure und 0,36 g D-Glucamin werden bei Raumtemperatur in 10 ml trockenem Dimethylformamid suspendiert, mit 0.31 g HOBt und 0,39 g EDC versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird vollständig eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird gründlich mit Wasser verrührt, die entstandene Suspension
15 wird filtriert, der Rückstand wird in Methanol verrührt und erneut filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer auf die Hälfte des Volumens konzentriert und die Lösung im Eisbad gekühlt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält das 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4,4'-Oxybisbenzoesäure (6) mit dem
20 Molekulargewicht 421,40 ($C_{20}H_{23}NO_9$); MS (ESI): 422,28 (MH^+).

g) 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4-(4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-phenoxy)-benzoesäure (7):
25

87 mg der Verbindung wie unter e) hergestellt und 90 mg der Verbindung wie unter f) hergestellt werden bei Raumtemperatur in 3 ml trockenem Dimethylformamid gelöst, mit 31 mg HOBt und 39 mg EDC versetzt und 12 h bei
30 Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Hochvakuum vollständig eingeeengt, und der Rückstand wird in Dichlormethan verrührt, abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man

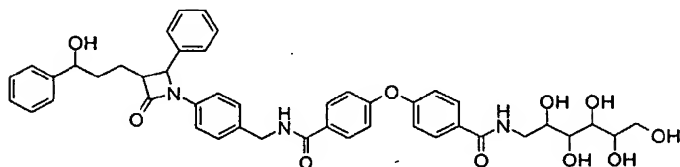
erhält das 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4-(4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-phenoxy)-benzoesäure (7) mit dem Molekulargewicht 837,90 ($C_{46}H_{48}FN_3O_{11}$); MS (ESI): 838,39 (MH^+).

5

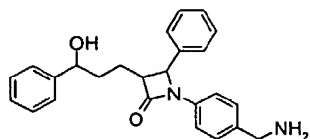
Beispiel II

2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4-(4-{4-[3-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-phenoxy)-benzoesäure (9):

10



a) 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-phenyl-azetidin-2-on (8):



15

Diese Verbindung wird, wie vorn für 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on beschrieben, hergestellt, mit dem Unterschied, dass 3-[5-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-phenyl-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on und 4-(Benzyliden-amino)-benzonitril Einsatz finden. Man erhält 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-phenyl-azetidin-2-on (8) mit dem Molekulargewicht 386,50 ($C_{25}H_{26}N_2O_2$); MS (ESI): 370,2 (MH^+-NH_3).

20

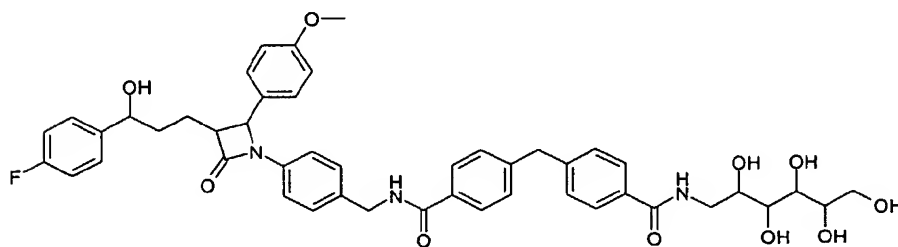
25

b) 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4-(4-{4-[3-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-phenoxy)-benzoesäure (9):

Das Benzylamin aus IIa wird mit dem 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4,4'-Oxybisbenzoesäure aus If wie im Beispiel I beschrieben umgesetzt. Man erhält das 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4-(4-{4-[3-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-phenoxy)-benzoesäure (9) mit dem Molekulargewicht 789,89 ($C_{45}H_{47}N_3O_{10}$); MS (ESI): 790,26 (MH^+).

Beispiel III

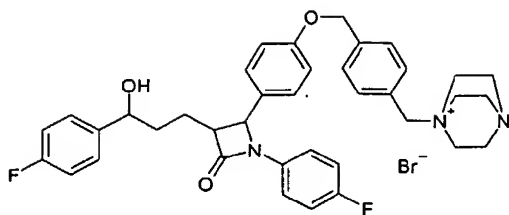
2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4-(4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-benzyl)-benzoesäure (10):



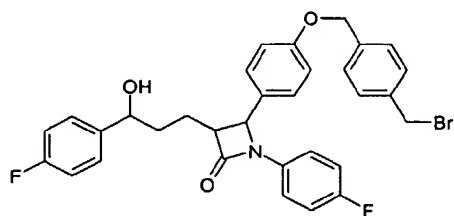
Die Verbindung des Beispiels III wird analog der Vorgehensweise des Beispiels I gewonnen, mit dem Unterschied dass das 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der Diphenylmethan-4,4'-dicarbonsäure eingesetzt wird. Man erhält das 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamid der 4-(4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-benzyl)-benzoesäure (10) mit dem Molekulargewicht 835,93 ($C_{47}H_{50}FN_3O_{10}$); MS (ESI): 836,18 (MH^+).

Beispiel IV

1-[4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (13):



- 5 a) 4-[4-(4-Bromomethyl-benzyloxy)-phenyl]-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (12):



3,0 g 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on (11) werden mit 7,0 g 1,4-Bis-bromomethyl-benzol und 5,0 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über-Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum
 10 eingengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt. Ausbeute 3,2 g farbose Kristalle (12) mit dem Molekulargewicht 592,49 ($C_{32}H_{28}BrF_2NO_3$); MS (ESI): 592.2 (MH^+).

- 15 b) 1-[4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy-methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (13):

180 mg (12) werden mit 300 mg 1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan (DABCO) in 5ml Toluol gelöst und 90 min. bei 80°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion läßt
 20

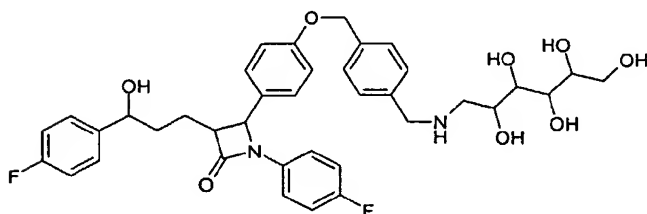
man das Gemisch abkühlen und der farblose Feststoff wird abgesaugt. Man erhält 195 mg Produkt (13) mit dem Molekulargewicht 704,66 ($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$); MS (ESI): 624.30 (MH^+).

5

Beispiel V

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{4-[(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexylamin)-methyl]-benzyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (14)

10



60 mg (12) werden mit 150 mg Glucamin in 5ml Dimethylformamid gelöst und 90 min. bei 80°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Gemisch in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conc. Ammoniak 30/10/3) gereinigt. Ausbeute 33 mg farbloser Feststoff (14) mit dem Molekulargewicht 692,76 ($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$); MS (ESI): 693,5 (MH^+).

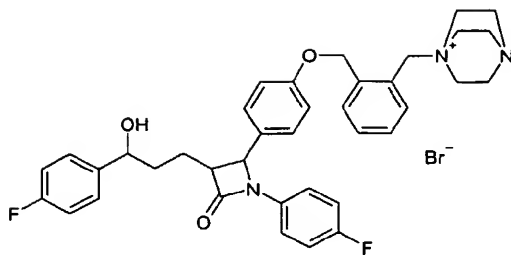
15

20

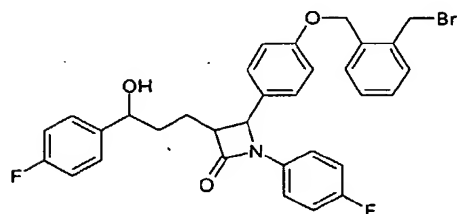
Beispiel VI

1-[2-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy-methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (16):

25



- 5 a) 4-[4-(2-Bromomethyl-benzyloxy)-phenyl]-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (15):



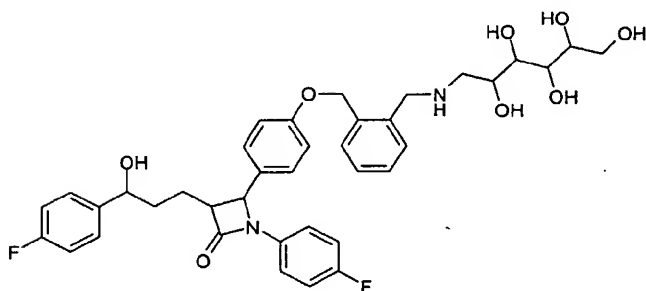
- 10 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on (11) wird mit 1,2-Bis-brommethyl-benzol und Kaliumcarbonat analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält einen farbosen Feststoff (15) mit dem Molekulargewicht 592,49 ($C_{32}H_{28}BrF_2NO_3$); MS (ESI): 592.2 (MH^+).

- 15 b) 1-[4-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy-methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (16):

- 20 (15) wird mit DABCO in Toluol gelöst und analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält das Produkt (16) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 704,66 ($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$); MS (ESI): 624.30 (MH^+).

Beispiel VII

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{2-[(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexylamin)-methyl]-benzyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (17):



5

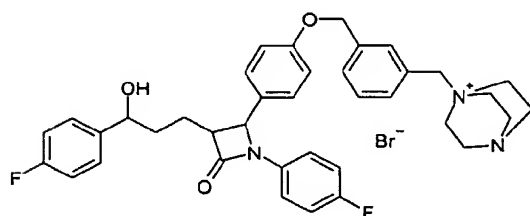
(15) wird mit Glucamin in Dimethylformamid gelöst und analog Beispiel V umgesetzt und man erhält das Produkt (17) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 692,76 ($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$); MS (ESI): 693,5 (MH^+).

10

Beispiel VIII

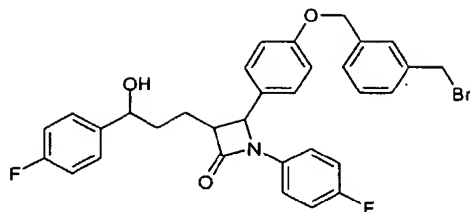
1-[3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy)methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (19):

15



20

a) 4-[4-(3-Bromomethyl-benzyloxy)-phenyl]-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3- hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (18):



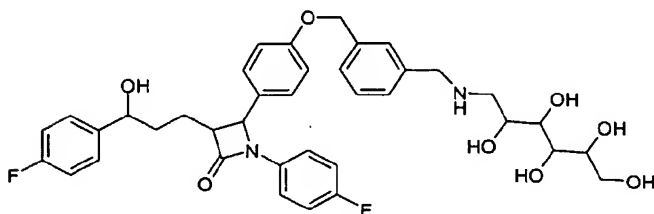
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-
azetidin-2-on (11) wird mit 1,3-Bis-brommethyl-benzol und Kaliumcarbonat
analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält einen farbosen Feststoff (18) mit
dem Molekulargewicht 592,49 ($C_{32}H_{28}BrF_2NO_3$); MS (ESI): 592.2 (MH^+).

b) 1-[3-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-
azetidin-2-yl}-phenoxy-methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan
Bromid (19):

(18) wird mit DABCO in Toluol gelöst und analog Beispiel IV umgesetzt und man
erhält das Produkt (19) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 704,66
($C_{38}H_{40}BrF_2N_3O_3$); MS (ESI): 624.30 (MH^+).

Beispiel IX

1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{3-[(2,3,4,5,6-
pentahydroxy-hexylamin)-methyl]-benzyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (20):



(18) wird mit Glucamin in Dimethylformamid gelöst und analog Beispiel V

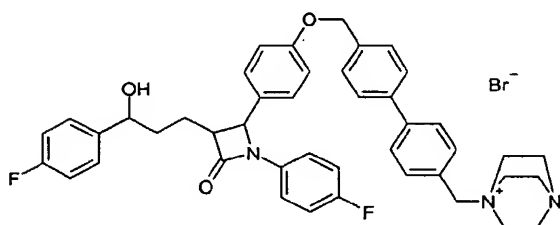
umgesetzt und man erhält das Produkt (20) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 692,76 ($C_{38}H_{42}F_2N_2O_8$); MS (ESI): 693,5 (MH^+).

5

Beispiel X

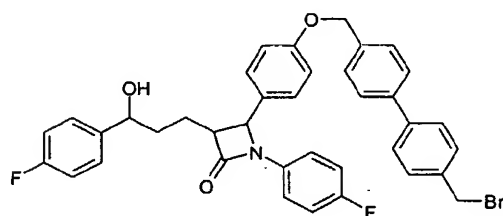
1-[4'-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenoxy-methyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (22):

10



a) 4-[4-(4'-Bromomethyl-biphenyl-4-ylmethoxy)-phenyl]-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on (21):

15



1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-hydroxy-phenyl)-azetidin-2-on (11) wird mit 4,4'-Bis-bromomethyl-biphenyl und Kaliumcarbonat analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält einen farbosen Feststoff (21) mit dem Molekulargewicht 668,54 ($C_{38}H_{32}BrF_2NO_3$); MS (ESI): 668,1 (MH^+).

20

25

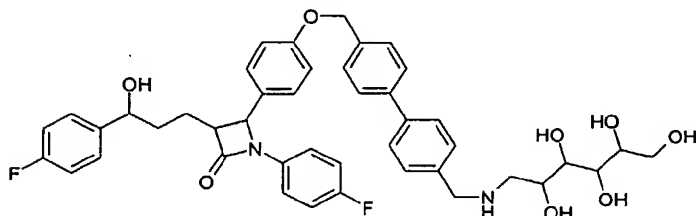
b) 1-[4'-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-

azetidin-2-yl}-phenoxy-methyl)-biphenyl-4-ylmethyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (22):

(21) wird mit DABCO in Toluol gelöst und analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält das Produkt (22) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 780,76 ($C_{44}H_{44}BrF_2N_3O_3$); MS (ESI): 700,3 (MH^+).

Beispiel XI

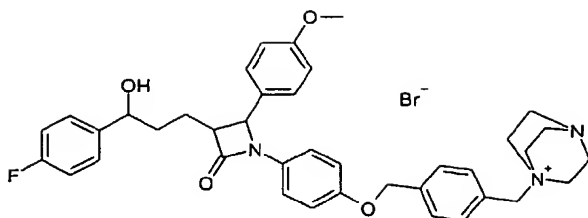
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-{4'-[(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexylamin)-methyl]-biphenyl-4-ylmethoxy}-phenyl)-azetidin-2-on (23):



(21) wird mit Glucamin in Dimethylformamid gelöst und analog Beispiel V umgesetzt und man erhält das Produkt (23) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 768,86 ($C_{44}H_{46}F_2N_2O_8$); MS (ESI): 769,3 (MH^+).

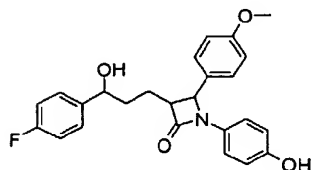
Beispiel XII

1-(4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-phenoxy-methyl}-benzyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (26):



- a) 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-1-(4-hydroxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on (24):

5

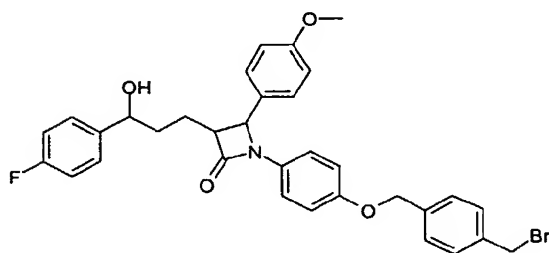


Diese Verbindung wird, wie vorn für 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on beschrieben, hergestellt (Stufe a, b, c, und d), mit dem Unterschied, dass 4-[(4-Methoxybenzylidene)-amino]-phenol Einsatz finden. Man erhält 3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-1-(4-hydroxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on (24) mit dem Molekulargewicht 421,47 (C₂₅H₂₄FO₄); MS (ESI): 422,2 (MH⁺).

10

15

- b) 1-[4-(4-Brommethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (25):



20

3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-1-(4-hydroxy-phenyl)-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on wird mit 1,4-Bis-brommethyl-benzol und Kaliumcarbonat

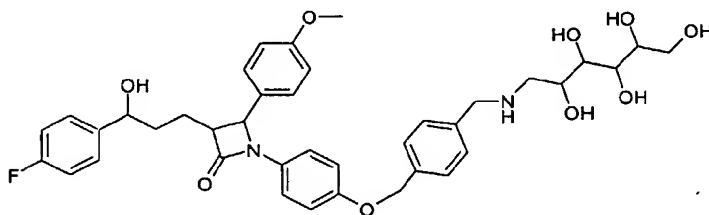
analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält einen farbosen Feststoff (25) mit dem Molekulargewicht 604,52 ($C_{33}H_{31}BrFNO_4$); MS (ESI): 605,2 (MH^+).

- 5 c) 1-(4-{4-[3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-phenoxy-methyl}-benzyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (26):

10 (25) wird mit DABCO in Toluol gelöst und analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält das Produkt (26) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 716,70 ($C_{39}H_{43}BrFN_3O_4$); MS (ESI): 636,3 (MH^+).

15 Beispiel XIII

3-[3-(4-Fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-1-(4-{4-[(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexylamin)-methyl]-benzyloxy}-phenyl)-azetidin-2-on (27):

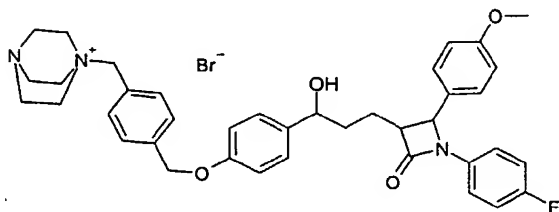


20 (25) wird mit Glucamin in Dimethylformamid gelöst und analog Beispiel V umgesetzt und man erhält das Produkt (27) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 704,80 ($C_{39}H_{45}FN_2O_9$); MS (ESI): 705,31 (MH^+).

25 Beispiel XIV

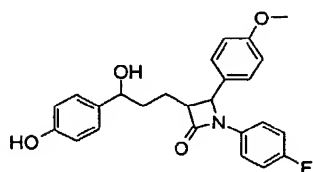
1-[4-(4-{3-[1-(4-Fluor-phenyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-yl]-1-

hydroxy- propyl]-phenoxy-methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan
Bromid (30):



5

a) 1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-hydroxy-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on (28):



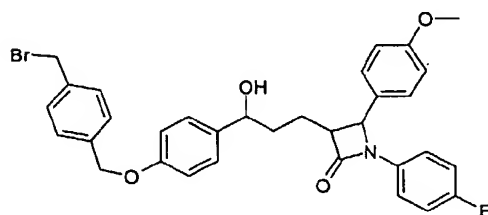
10

Diese Verbindung wird, wie vorn für 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on beschrieben, hergestellt, mit dem Unterschied, dass 3-[5-(4-Hydroxy-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on und (4-Fluorphenyl)-(4-methoxy-benzylidene)-arnin Einsatz finden. Man erhält 1-(4-Fluorphenyl)-3-[3-hydroxy-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)- azetidin-2-on (28) mit dem Molekulargewicht 421,47 (C₂₅H₂₄FNO₄); MS (ESI): 422,2 (MH⁺).

15

20

b) 3-{3-[4-(4-Brommethyl-benzyloxy)-phenyl]-3-hydroxy-propyl}-1-(4-fluor-phenyl)-4-(4- methoxy-phenyl)-azetidin-2-on (29):



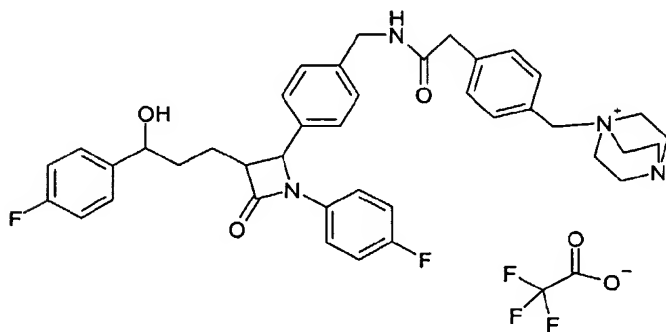
1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-hydroxy-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on wird mit 1,4-Bis-brommethyl-benzol und Kaliumcarbonat analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält einen farbosen Feststoff (29) mit dem Molekulargewicht 604,52 ($C_{33}H_{31}BrFNO_4$); MS (ESI): 605,2 (MH^+).

c) 1-[4-(4-{3-[1-(4-Fluor-phenyl)-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-3-yl]-1-hydroxy-propyl}-phenoxy-methyl)-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan Bromid (30):

(29) wird mit DABCO in Toluol gelöst und analog Beispiel IV umgesetzt und man erhält das Produkt (30) als farblosen Feststoff mit dem Molekulargewicht 716.70 ($C_{39}H_{43}BrFN_3O_4$); MS (ESI): 636.3 (MH^+).

Beispiel XV

1-{4-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl-carbamoyl)-methyl]-benzyl}-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluor-acetat (35):



- a) 1-(4-Carboxymethyl-benzyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; bromid (31):

Zu einer Lösung von 1.5 g 1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan in 10 ml Dimethylsulfoxid werden bei 70°C 1.0 g (3-Bromomethyl-phenyl)-essigsäure in 5 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Nach 1 h werden 100 ml Wasser zugegeben und gefriergetrocknet. Der Rückstand wird mit Aceton digeriert. Der Rückstand enthält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 261.35 (Kation: $C_{15}H_{21}N_2O_2^+$); MS (ESI) 261.1 (M^+).

- b) 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-5-hydroxy-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3- carbonyl)-pentyl]-benzonitril (32):

2.5 g 3-[5-(4-Fluor-phenyl)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on werden in 30 ml Dichlormethan unter Argon gelöst, dazu gibt man 3.9 g 4-[(4-Fluor-phenylimino)-methyl]-benzonitril und kühlt auf -10°C. Zu dieser Mischung gibt man 6.4 ml Diisopropylethylamin und innerhalb von 30 min 4.05 ml Trimethylsilylchlorid, so dass die Temperatur -5°C nicht übersteigt. Bei dieser Temp. wird 1 Std. nachgerührt und dann auf -25°C gekühlt. Dann werden 0.8 ml Titan-tetrachlorid langsam zugegeben. Die dunkle Mischung wird über Nacht bei -25 bis -30°C gerührt danach mit 35 ml 7proz. Weinsäurelösung zersetzt und 1 Std. bei Raumtemp. nachgerührt. Anschließend gibt man 15 ml einer 20proz. Natriumhydrogencarbonatlösung dazu und rührt erneut 1 Std. Nach Phasentrennung wird die org. Phase mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. 10 ml eingengt. Nach Zugabe von 2 ml Bistrimethylsilylacetamid erwärmt man 30 min. zum Rückfluss und engt danach i.Vak. ein. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Heptan zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab und trocknet i.Vak. Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 653.81 ($C_{37}H_{37}F_2N_3O_4Si$); MS (ESI+): 654.3 ($M+H^+$), 582.2 ($M+H^+ - Si(CH_3)_3$).

c) {1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}- benzonitril (33):

5 2 g 4-[5-(4-Fluor-phenyl)-1-(4-fluor-phenylamino)-5-hydroxy-2-(2-oxo-4-phenyl-oxazolidin-3- carbonyl)-pentyl]-benzonitril werden in 20 ml Methyl-tert.-butyl-ether gelöst und mit 100 mg Tetrabutyl- ammoniumfluorid-Trihydrat und 1.3 ml Bistrimethylsilylacetamid ca. 1 h auf 40°C erwärmt. Man verfolgt die Reaktion im Dünnschichtchromatogramm. Nach beendeter Umsetzung setzt man zunächst
10 0.2 ml Eisessig zu, rührt 30 min und engt ein. Der Rückstand wird mit 20 ml einer Mischung von Isopropanol /2N Schwefelsäure = 10:1 versetzt und 1 Std. gerührt. Nach Zugabe einer Spatelspitze festem Natriumhydrogencarbonat engt man erneut i. Vak. ein, nimmt mit Ethylacetat auf, wäscht die org. Phase mit Wasser, trocknet und reinigt nach Entfernen des Lösemittels den Rückstand durch
15 Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/Methanol = 100:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 418.45 (C₂₅H₂₀F₂N₂O₂); MS (DCI+): 419 (M+H⁺).

20 d) 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]- azetidin-2-on (34):

200 mg {1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}- benzonitril werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.5 ml konz. Ammoniak
25 über Raney-Nickel 30 Std bei 75 bar Wasserstoff und 25°C hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Säulenfiltration (SiO₂, CH₂Cl₂/Methanol/. NH₃ conc = 100:10:1). Man erhält das Produkt mit dem Molekulargewicht 422.5 (C₂₅H₂₂F₂N₂O₂); MS (DCI+): 423 (M+H⁺), 405 (M+H⁺ - H₂O).

30

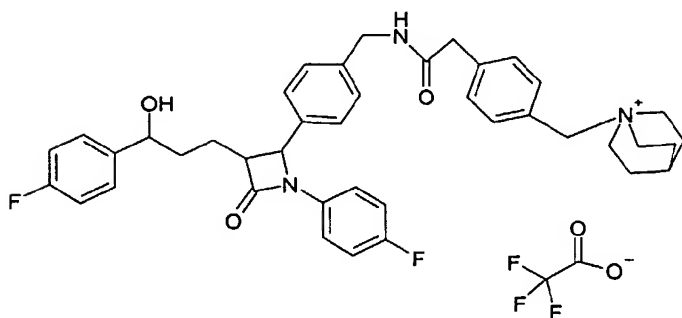
e) 1-{4-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-

azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl}-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetat (35):

Zu einer Lösung aus 84 mg 1-(4-Carboxymethyl-benzyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; bromid, 64 µl Diisopropylcarbodiimid, 56 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 70 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on, 23 µl Triethylamin in 0.5 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 665.81 (Kation: C₄₀H₄₃F₂N₄O₃); MS (ESI) 665.33 (M⁺).

Beispiel XVI

1-{4-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl}-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetat (37):



a) 1-(4-Carboxymethyl-benzyl)-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; bromid (36):

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVa) ausgehend von 1.67 g 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von

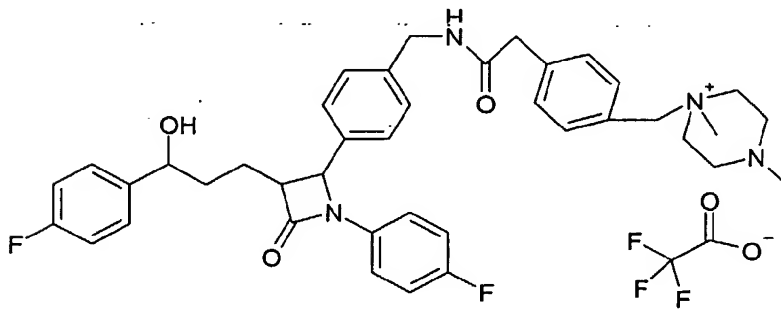
260.36 (Kation: $C_{16}H_{22}N_1O_2^+$); MS (ESI) 260.1 (M^+).

b) 1-{4-[(4-{1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl}-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octane; trifluoracetat (37):

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVe) ausgehend 70 mg 4-(4-Aminomethylphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on und 85 mg 1-(4-Carboxymethyl-benzyl)-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; bromid. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 664.82 (Kation: $C_{41}H_{44}F_2N_3O_3^+$); MS (ESI) 664.33 (M^+).

Beispiel XVII

1-{4-[(4-{1-(4-Fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl}-1,4-dimethyl-piperazin-1-ium; trifluoracetat (39):



a) 1-(4-Carboxymethyl-benzyl)-1,4-dimethyl-piperazin-1-ium; bromid (38):

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVa) ausgehend von 1.02 ml 1,4-Dimethylpiperazin. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 263.36 (Kation: $C_{15}H_{23}N_2O_2^+$); MS (ESI) 263.1 (M^+).

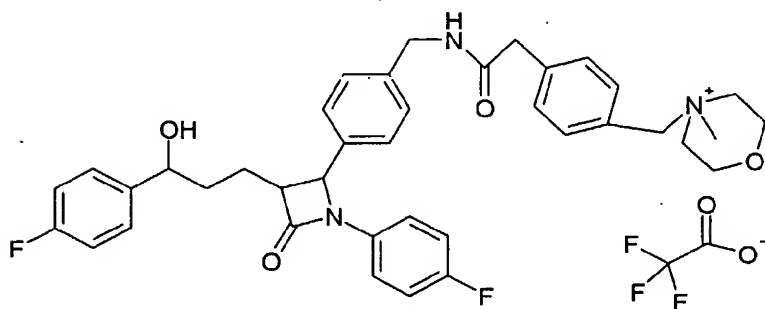
- b) 1-{4-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl}-1,4-dimethyl-piperazin-1-ium; trifluoracetat (39):

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVe) ausgehend 70 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on und 86 mg 1-(4-Carboxymethyl-benzyl)-1,4-dimethyl-piperazin-1-ium; bromid.

Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 667.82 (Kation: $C_{40}H_{45}F_2N_4O_3^+$); MS (ESI) 667.34 (M^+).

Beispiel XVIII

4-{4-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl}-4-methyl-morpholin-4-ium; trifluoracetat (41):



- a) 4-(4-Carboxymethyl-benzyl)-4-methyl-morpholin-4-ium; bromid (40):

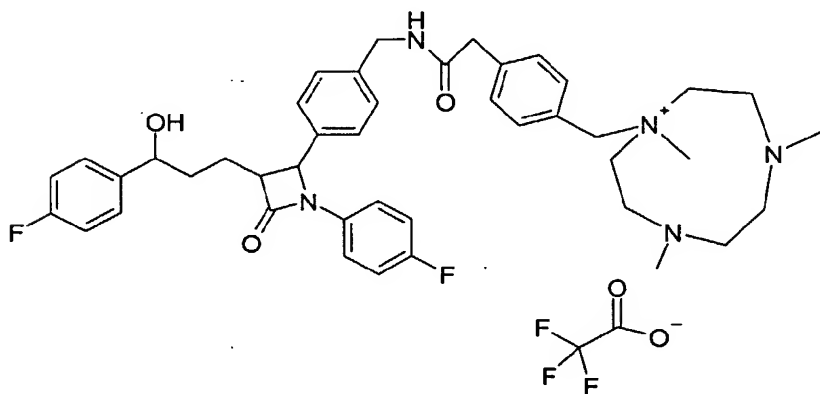
Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVa) ausgehend von 1.65 ml N-Methyl-morpholin. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 250.32 (Kation: $C_{14}H_{20}N_1O_3^+$); MS (ESI) 250.1 (M^+).

- b) 4-{4-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl}-4-methyl-morpholin-4-ium; trifluoracetat (41):

Synthese erfolgt analog Beispiel XVe) ausgehend 70 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on und 82 mg 4-(4-Carboxymethyl-benzyl)-4-methyl-morpholin-4-ium; bromid. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 654.78 (Kation: $C_{39}H_{42}F_2N_3O_4^+$); MS (ESI) 654.31 (M^+).

Beispiel XIX

1-{4-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl}-1,4,7-trimethyl-[1,4,7]triazonan-1-ium; trifluoracetat (43):



- a) 1,4,7-Trimethyl-1-[4-(2-oxo-propyl)-benzyl]-[1,4,7]triazonan-1-ium; bromid (42):

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVa) ausgehend von 500 mg 1,4,7-Trimethyl-[1,4,7]triazonan. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 321.47 (Kation: $C_{18}H_{31}N_3O_2^+$); MS (ESI) 321.2 (M^+).

5

b) 1-[4-[(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl]-1,4,7-trimethyl-[1,4,7]triazonan-1-ium; trifluoracetat (43):

10

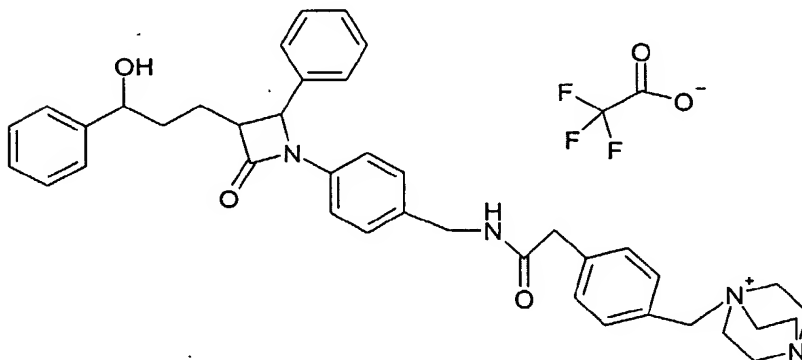
Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVe) ausgehend 70 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on und 200 mg 1,4,7-Trimethyl-1-[4-(2-oxo-propyl)-benzyl]-[1,4,7]triazonan-1-ium; bromid. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 724.92 (Kation: $C_{40}H_{45}F_2N_4O_3^+$); MS (ESI) 724.40 (M^+).

15

Beispiel XX

20

1-[4-[(4-[3-(3-Hydroxy-3-phenyl-propyl)-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl)-methyl]-benzyl]-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; trifluoracetat (44):



25

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVe) ausgehend 60 mg 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3-(3-hydroxy-3-phenyl-propyl)-4-phenyl-azetidin-2-on (8) und 82 mg 1-

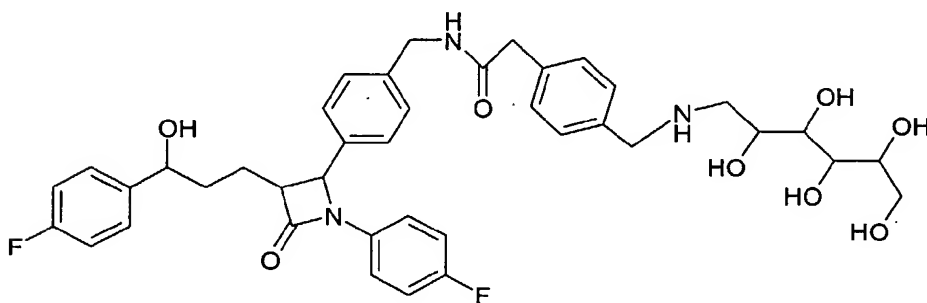
(4-Carboxymethyl-benzyl)-4-aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan; bromid. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 629.83 (Kation: $C_{40}H_{45}F_2N_4O_3^+$); MS (ESI) 629.35 (M^+).

5

Beispiel XXI

N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-{4-[(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexylamino)-methyl]-phenyl}-acetamid (46):

10



15

a) {4-[(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamino)-methyl]-phenyl}-essigsäure (45):

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVa) ausgehend von 989 mg 6-Amino-hexan-1,2,3,4,5-pentaol. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 329.35 ($C_{15}H_{23}N_1O_7$); MS (ESI) 330.2 ($M + H^+$).

20

b) N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-{4-[(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexylamino)-methyl]-phenyl}-acetamid (46):

25

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVe) ausgehend 70 mg 4-(4-Aminomethyl-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on

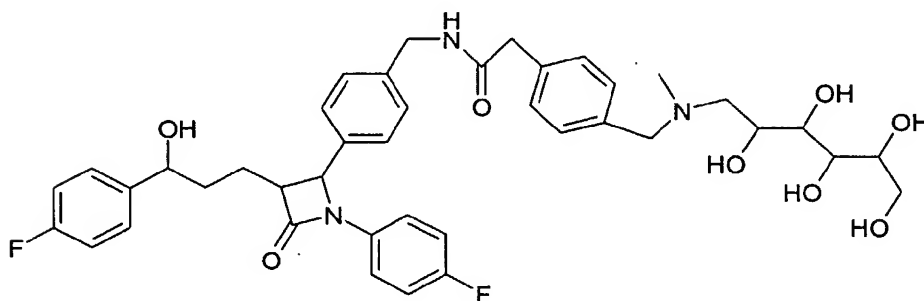
und 110 mg {4-[(2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexylamino)-methyl]-phenyl}-essigsäure.
 Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 733.82
 ($C_{40}H_{45}F_2N_3O_8^+$); MS (ESI) 734.32 ($M + H^+$).

5

Beispiel XXII

N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-(4-{[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-methyl}-phenyl)-acetamid (48):

10



15

a) (4-{[Methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-methyl}-phenyl)-essigsäure (47):

Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVa) ausgehend von 1.06 g 6-Methylamino-hexan-1,2,3,4,5-pentaol. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 343.38 ($C_{16}H_{25}N_1O_7$); MS (ESI) 344.2 ($M + H^+$).

20

b) N-(4-{1-(4-Fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-benzyl)-2-(4-{[methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-methyl}-phenyl)-acetamid (48):

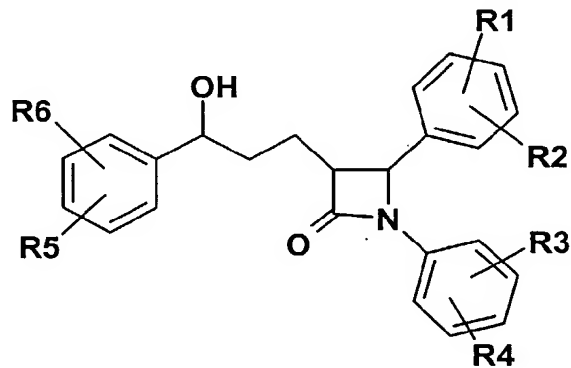
25

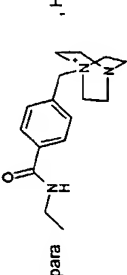
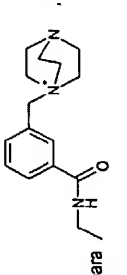
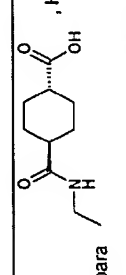
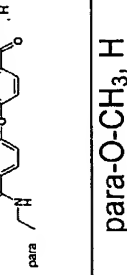
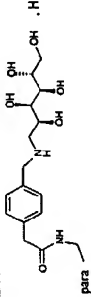
Die Synthese erfolgt analog Beispiel XVe) ausgehend 70 mg 4-(4-Aminomethyl-

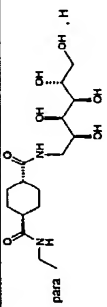
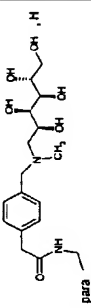
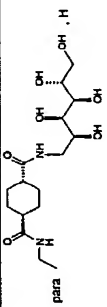
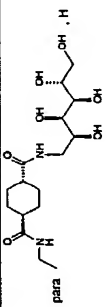
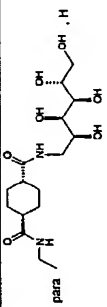
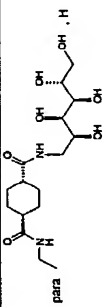
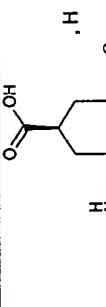
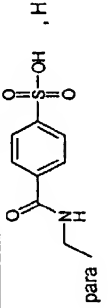
phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-azetidin-2-on
und 114 mg (4-[[Methyl-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amino]-methyl]-phenyl)-
essigsäure. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 747.84
($C_{41}H_{47}F_2N_3O_8^+$); MS (ESI) 748.35 ($M + H^+$).

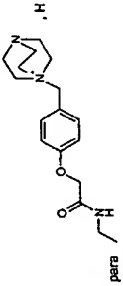
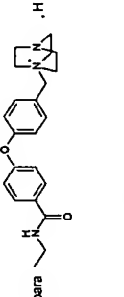
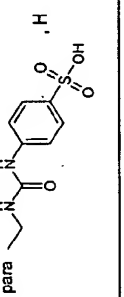
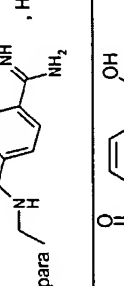
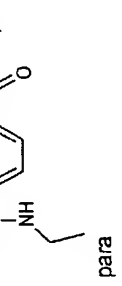
5

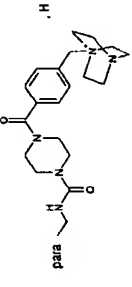
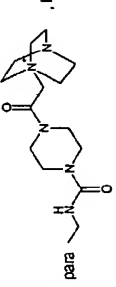
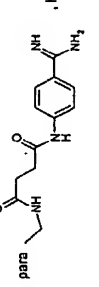
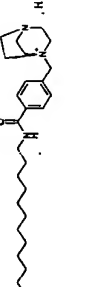
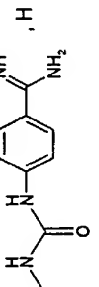
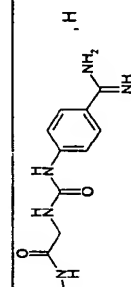
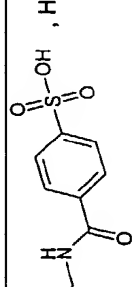
Tabelle 1: Verbindungen der Formel I



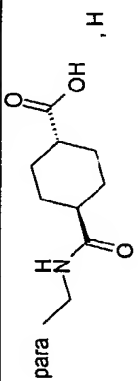
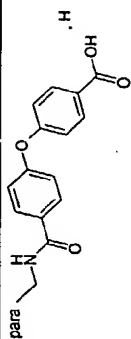
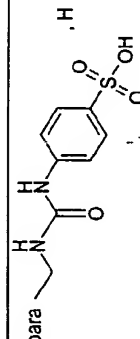
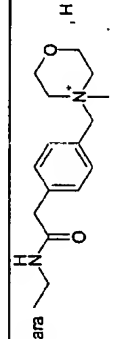
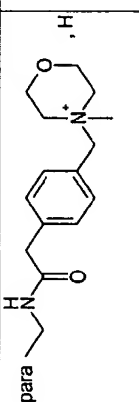
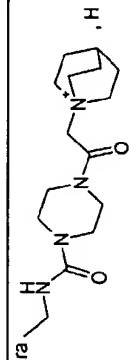
Bsp.	R1, R2	R3, R4	R5, R6	Salz	Molekular- gewicht der freien Base bzw. Säure (berechnet)	Molekular- gewicht (gefunden)
XXIII		para-F, H	para-F, H	Cl ⁻	651,78	651,31 (M ⁺)
XXIV		para-F, H	para-F, H	CF ₃ COO ⁻	651,78	651,31 (M ⁺)
XXV		para-F, H	para-F, H	-	567,64	577,25 (MH ⁺)
XXVI		para-F, H	para-F, H	-	662,69	663,22 (MH ⁺)
XXVII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	CF ₃ COOH	745,85	746,34 (MH ⁺)

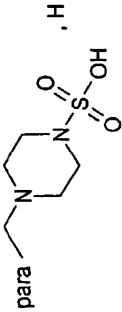
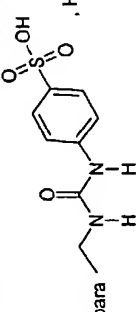


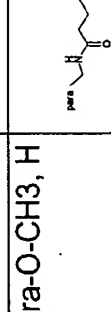
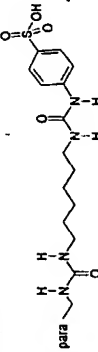
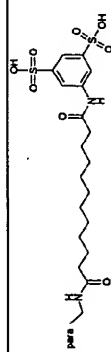
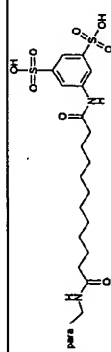
XXVIII	para-O-CH ₃ , H			para-F, H	CF ₃ COOH	759,88	760,35 (MH ⁺)
XXIX	para		para-F, H	para-F, H	-	739,82	740,33 (MH ⁺)
XXX	para		para-F, H	para-F, H	CF ₃ COO ⁻	695,84	659,34 (M ⁺)
XXXI	para		para-F, H	para-F, H	CF ₃ COO ⁻	709,86	709,35 (M ⁺)
XXXII	para		para-F, H	para-F, H	-	614,60	597,18 (MH ⁺ -H ₂ O)
XXXIII	para		para-F, H	para-F, H	-	620,65	621,24 (MH ⁺)
XXXIV	para		para-F, H	para-F, H	-	606,65	607,32 (MH ⁺)

XXXV		para-F, H	para-F, H	CF ₃ COO ⁻	681,33	681,5 (M ⁺)
XXXVI	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	Cl ⁻	755,92	755,36 (M ⁺)
XXXVII	para-O-CH ₃ , H		H, H	-	615,71	616,21 (MH ⁺)
XXXVIII		para-F, H	para-F, H	CF ₃ COOH	554,65	555,20 (MH ⁺)
XXXIX		para-F, H	para-F, H	-	606,65	607,39 (MH ⁺)

XL	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	Cl ⁻	775,95	775,40 (M ⁺)
XLI	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	Cl ⁻	699,85	699,33 (M ⁺)
XLII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	HCl	651,74	652,38 (MH ⁺)
XLIII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	Br ⁻	860,51	860,6 (M ⁺)
XLIV	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	595,67	596,38 (MH ⁺)
XLV	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	CF ₃ COOH	652,73	653,37 (MH ⁺)
XLVI	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	618,68	617,33 (M-H ⁺ ; gemessen im

							Negativ-modus)
XLVII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	730,81	731,41 (MH ⁺)	
XLVIII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	672,76	655,28 (MH ⁺ -H ₂ O)	
IL	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	658,73	659,27 (MH ⁺)	
L	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	710,78	693,25 (MH ⁺ -H ₂ O)	
LI	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	Cl ⁻	663,82	663,28 (M ⁺)	

LII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	588.68	589,34 (MH ⁺)
LIII	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	674.73	657,35 (MH ⁺ - H ₂ O)
LIV	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	-	633,70	615,70 (M ⁺ - H ₂ O)
LV	para-O-CH ₃ , H		para-F, H	Br	666.72	666.33 (M ⁺)
LVI		para-F, H	Br	654.68	654.31 (M ⁺)	
LVII		para-F, H	I ⁻	687,35	687,4 (M ⁺)	

LVIII		para-F, H	para-F, H	-	571,65	572,4 (MH ⁺)
LIX		para-F, H	para-F, H	-	621,66	622,33 (MH ⁺)
LX		para-O-CH ₃ , H		-	801,98	784,21 (M ⁺ - H ₂ O)
LXI		para-O-CH ₃ , H		-	775,90	758,18 (M ⁺ - H ₂ O)
LXII		para-O-CH ₃ , H		-	882.04	883,49 (MH ⁺)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

Beeinflussung der Cholesterolabsorption + ^3H -

5 Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von $n=4-6$) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in
10 Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (^{14}C -Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der peroralen
15 Applikation der Testmahlzeit (^{14}C -Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ^3H -TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.b. 1 μCi /Maus bis 5 μCi /Ratte)

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid ® 20 (Pharmacia-Upjohn) ((Spikung mit 0,25 μCi ^{14}C -Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol)
20 werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.
25 Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ^{14}C -Cholesterol-label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von ^{14}C -
30 Cholesterol und ^3H Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten

(Model 307, Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenen/resorbierten Menge an ^{14}C -Cholesterol.

Auswertung:

5

Kotproben:

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv ^3H -H₂O und ^{14}C -CO₂ wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an ^3H -Taurocholsäure bzw. ^{14}C -Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die ED₂₀₀-Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosis, die die Ausscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

15

Leberproben:

Die aufgenommene Menge von ^{14}C -Cholesterol in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die ED₅₀ Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ^{14}C -Cholesterol in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

20

Die folgenden ED₅₀-Werte belegen die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I

25

Beispiel Nr.	ED ₅₀ (Leber) [mg/Maus]
I	< 0.1
II	< 1.0
IV	< 0.1
V	< 0.1
VI	0.3
VII	< 1.0
VIII	< 1.0

30

	IX	< 0.1
	XV	< 1.0
	XXIII	0.3
	XXV	0.3
5	XXVI	0.1
	XXVII	0.3
	XXIX	0.3
	XXXI	0.3
	XXXVI	0.03
10	XXXVII	0.1
	XXXVIII	0.1
	XLI	0.03
	XLIII	0.3
	XLIV	0.3
15	XLVI	0.3
	XLVIII	0.03
	L	0.1
	LII	0.3
	LIII	0.03

20

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzen.

Resorbierbarkeit:

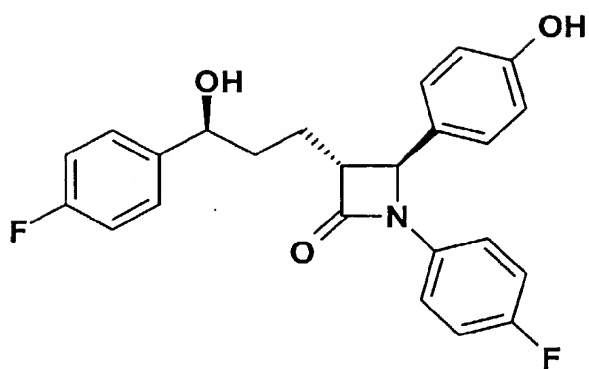
25

Die Resorbierbarkeit der Verbindungen der Formel I wurde Caco-Zellmodell geprüft (A.R. Hilgers et al., Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa, Pharm. Res. 1990 , 7, 902).

30

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (Referenzstruktur) eine deutlich geringere

Resorption aufweisen.

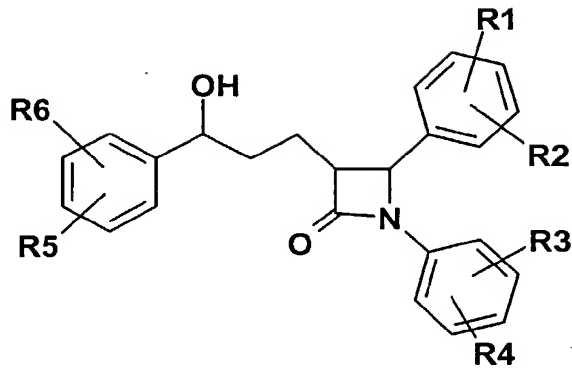


Referenzstruktur:
Ezetimibe

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R1, R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander (C₁-C₃₀)-Alkylen-
(LAG)_n, wobei n = 1 – 5 ist und wobei ein oder mehrere C-
Atome des Alkylenrests durch bis zu dreifach mit R7
substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu
vierfach mit R7 substituierte (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl- oder
Heterocycloalkylreste ersetzt sind
und wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch –
S(O)_n-, mit n = 0 – 2, -O-, -(C=O)-, -(C=S)-, -CH=CH-, -C≡C-, -
N((C₁-C₆)-Alkyl)-, -N(Phenyl), -N((C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl)-, -N(CO-
(CH₂)₁₋₁₀-COOH)- oder -NH- ersetzt sein können;

15

20

25

H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl,
CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl,
(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den
Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor
ersetzt sein können;

5 SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

10 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

15 R7 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

25 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, 30 COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

(LAG)_n Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest;

Zuckersäure, Aminosucker;

Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9

Aminosäuren;

acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammonium-

Rest, acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer

Trialkylammoniumalkyl-Rest, $-O-(SO_2)-OH$; $-(CH_2)_{0-10}-SO_3H$; $-$

$(CH_2)_{0-10}-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_{0-10}-O-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_{0-10}-COOH$,

$-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NH_2)$; $-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NHOH)$; $-NR_8-$

$C(=NR_9)(NR_{10}R_{11})$; wobei $n = 1 - 5$ ist und R_8 , R_9 , R_{10} und

R_{11} unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl, (C_1-C_6) -Alkyl-Phenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl sein können,

und wobei immer mindestens einer der Reste R_1 bis R_6 die Bedeutung

(C_1-C_{30}) -Alkylen- $(LAG)_n$, wobei $n = 1 - 5$ ist und ein oder mehrere C-Atome

des

Alkylenrests durch bis zu dreifach substituierte Aryl- oder Heteroarylreste

oder durch

bis zu vierfach substituierte (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste

ersetzt sind und zusätzlich durch $-S(O)_n-$, mit $n = 0 - 2$, $-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$

, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})-$, $-N(\text{Phenyl})-$, $-N((C_1-C_6)\text{-Alkyl-Phenyl})-$,

$-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$ oder $-NH-$ ersetzt sein können, ---

besitzen muß;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R_2 , R_4 , R_5 , R_6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 ,

CN, $COOH$, $COO(C_1-C_6)\text{Alkyl}$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)\text{Alkyl}$,

$CON[(C_1-C_6)\text{Alkyl}]_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -

Alkynyl, $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,

- oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$,
 $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein
 5 kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann;
 NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-AcyI}$,
 10 Phenyl, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 ;
 15 R1, R3 unabhängig voneinander $(\text{C}_1\text{-C}_{30})\text{-Alkylen}(\text{-LAG})$, worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu dreifach mit R7 substituierte $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl}$ - oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind und ein oder mehrere C-
 20 Atome des Alkylenrests durch $-\text{S}(\text{O})_n-$, mit $n = 0 - 2$, $-\text{O}-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{Phenyl})-$, $-\text{N}(\text{CO}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOH})-$ oder $-\text{NH}-$ ersetzt sein können,
 25 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH , $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkinyl}$, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
 30 $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 ,

- NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 5
- 10 R7 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 15 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- 20 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 25
- (LAG) Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminosucker;
- 30 Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren; acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammonium-

Rest, acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer

Trialkylammoniumalkyl-Rest, $-O-(SO_2)-OH$; $-(CH_2)_{0-10}-SO_3H$; $-(CH_2)_{0-10}-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_{0-10}-O-P(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_{0-10}-COOH$, $-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NH_2)$; $-(CH_2)_{0-10}-C(=NH)(NHOH)$; $-NR_8-C(=NR_9)(NR_{10}R_{11})$; wobei $n = 1 - 5$ ist und R_8, R_9, R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl, (C_1-C_6) -Alkyl-Phenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl) sein können,

und wobei immer mindestens einer der Reste R_1 oder R_3 die Bedeutung (C_1-C_{30}) -Alkylen-(LAG), worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch bis zu dreifach substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu dreifach substituierte (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind und zusätzlich durch $-S(O)_n-$, mit $n = 0 - 2$, $-O-$, $-(C=O)-$, $-N(CH_3)-$, $-N(Phenyl)-$, $-N(CO-(CH_2)_{1-10}-COOH)-$ oder $-NH-$ ersetzt sein können,

besitzen muß;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:

R_2, R_4, R_5, R_6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $COOH$, $COO(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; SO_2-NH_2 , $SO_2NH(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2N[(C_1-C_6)-Alkyl]_2$, $S-(C_1-C_6)-Alkyl$, $S-(CH_2)_n-Phenyl$, $SO-(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO-(CH_2)_n-Phenyl$, $SO_2-(C_1-C_6)-Alkyl$, $SO_2-(CH_2)_n-Phenyl$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)-Alkyl$, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 substituiert

sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R1, R3

unabhängig voneinander -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₀-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-N(R13)₀₋₁-(LAG) oder -(CH₂)₀₋₁-(C=O)₀₋₁-NH-(C₀-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-N(R13)₀₋₁-(LAG) hat; worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests, durch bis zu dreifach mit R7 substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu dreifach mit R7substituierte (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind und worin ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch O-Atome ersetzt sein können;

H, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I,

OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

- 5 R7 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 10 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂
- 15 substituiert sein kann;
- C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
- 20 Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

(LAG)_n Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest; Zuckersäure, Aminosucker;

- 25 Aminosäurerest, Oligopeptidrest bestehend aus 2 bis 9 Aminosäuren;

 acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammonium-Rest, acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, -O-(SO₂)-OH; -(CH₂)₀₋₁₀-SO₃H; -(CH₂)₀₋₁₀-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-O-P(O)(OH)₂, -(CH₂)₀₋₁₀-COOH, -(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NH₂); -(CH₂)₀₋₁₀-C(=NH)(NHOH); -NR₈-C(=NR₉)(NR₁₀R₁₁); wobei n = 1 – 5 ist und R₈, R₉, R₁₀ und

30

R11 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl) sein können,

R13 H oder CH₃;

5

und wobei immer mindestens einer der Reste R1 oder R3 die Bedeutung -(CH₂)₀₋₁-NH-(C=O)₀₋₁-(C₀-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-N(R13)₀₋₁-(LAG) oder -(CH₂)₀₋₁-(C=O)₀₋₁-NH-(C₀-C₂₅)-Alkylen-(C=O)₀₋₁-N(R13)₀₋₁-(LAG) hat und ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch bis zu dreifach substituierte Aryl- oder Heteroarylreste oder durch bis zu dreifach substituierte (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ersetzt sind und zusätzlich durch –S(O)_n–, mit n = 0 – 2, –O–, –(C=O)–, –N(CH₃)–, –N(Phenyl)– oder –NH– ersetzt sein können,

10

besitzen muß;

15

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

20

LAG Monozuckerest, ein acyclischer, mono-, bi- oder tricyclischer Trialkylammoniumalkyl-Rest, eine Sulfonsäure oder eine Carbonsäure,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

25

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

30

7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als

weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1

bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

5 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

10 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

15 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

20 14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05815

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7 March 2002 (2002-03-07) claim 4; example 3 ---	1-14
Y	WO 97 16455 A (SCHERING CORP) 9 May 1997 (1997-05-09) example 10 ---	1-14
Y	WO 96 19450 A (SCHERING CORP) 27 June 1996 (1996-06-27) example 1 -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2003

Date of mailing of the international search report

02/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05815

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0218432	A	07-03-2002	DE 10042447 A1	28-03-2002
			AU 1044602 A	13-03-2002
			BR 0113533 A	15-07-2003
			CA 2420652 A1	26-02-2003
			WO 0218432 A2	07-03-2002
			EP 1315749 A2	04-06-2003
			NO 20030905 A	26-02-2003
			US 2002039774 A1	04-04-2002
WO 9716455	A	09-05-1997	AT 219495 T	15-07-2002
			AU 712158 B2	28-10-1999
			AU 7517996 A	22-05-1997
			BR 9611401 A	05-01-1999
			CA 2235943 C	01-10-2002
			CN 1205707 A , B	20-01-1999
			CZ 9801294 A3	14-10-1998
			DE 69621952 D1	25-07-2002
			DE 69621952 T2	16-01-2003
			DK 877750 T3	15-07-2002
			EP 0877750 A1	18-11-1998
			ES 2175141 T3	16-11-2002
			HK 1012507 A1	18-10-2002
			HU 9802539 A2	30-11-1998
			JP 10512592 T	02-12-1998
			JP 3385031 B2	10-03-2003
			JP 2001048895 A	20-02-2001
			NO 981950 A	26-06-1998
			NZ 321766 A	29-07-1999
			PL 327987 A1	04-01-1999
			PT 877750 T	30-09-2002
			SK 48398 A3	04-11-1998
			TW 448181 B	01-08-2001
			WO 9716455 A1	09-05-1997
			ZA 9609089 A	29-04-1997
WO 9619450	A	27-06-1996	US 5656624 A	12-08-1997
			AT 213230 T	15-02-2002
			AU 4419896 A	10-07-1996
			CA 2207627 A1	27-06-1996
			DE 69525479 D1	21-03-2002
			DE 69525479 T2	02-10-2002
			DK 869942 T3	25-03-2002
			EP 0869942 A1	14-10-1998
			ES 2168396 T3	16-06-2002
			JP 10511938 T	17-11-1998
			PT 869942 T	31-07-2002
			WO 9619450 A1	27-06-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05815

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 18432 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Anspruch 4; Beispiel 3 ---	1-14
Y	WO 97 16455 A (SCHERING CORP) 9. Mai 1997 (1997-05-09) Beispiel 10 ---	1-14
Y	WO 96 19450 A (SCHERING CORP) 27. Juni 1996 (1996-06-27) Beispiel 1 -----	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05815

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0218432 A	07-03-2002	DE 10042447 A1	28-03-2002
		AU 1044602 A	13-03-2002
		BR 0113533 A	15-07-2003
		CA 2420652 A1	26-02-2003
		WO 0218432 A2	07-03-2002
		EP 1315749 A2	04-06-2003
		NO 20030905 A	26-02-2003
		US 2002039774 A1	04-04-2002
WO 9716455 A	09-05-1997	AT 219495 T	15-07-2002
		AU 712158 B2	28-10-1999
		AU 7517996 A	22-05-1997
		BR 9611401 A	05-01-1999
		CA 2235943 C	01-10-2002
		CN 1205707 A , B	20-01-1999
		CZ 9801294 A3	14-10-1998
		DE 69621952 D1	25-07-2002
		DE 69621952 T2	16-01-2003
		DK 877750 T3	15-07-2002
		EP 0877750 A1	18-11-1998
		ES 2175141 T3	16-11-2002
		HK 1012507 A1	18-10-2002
		HU 9802539 A2	30-11-1998
		JP 10512592 T	02-12-1998
		JP 3385031 B2	10-03-2003
		JP 2001048895 A	20-02-2001
		NO 981950 A	26-06-1998
		NZ 321766 A	29-07-1999
		PL 327987 A1	04-01-1999
		PT 877750 T	30-09-2002
		SK 48398 A3	04-11-1998
		TW 448181 B	01-08-2001
		WO 9716455 A1	09-05-1997
		ZA 9609089 A	29-04-1997
WO 9619450 A	27-06-1996	US 5656624 A	12-08-1997
		AT 213230 T	15-02-2002
		AU 4419896 A	10-07-1996
		CA 2207627 A1	27-06-1996
		DE 69525479 D1	21-03-2002
		DE 69525479 T2	02-10-2002
		DK 869942 T3	25-03-2002
		EP 0869942 A1	14-10-1998
		ES 2168396 T3	16-06-2002
		JP 10511938 T	17-11-1998
		PT 869942 T	31-07-2002
		WO 9619450 A1	27-06-1996